

2015年天津中医药大学第二附属医院中药注射剂超说明书用药情况分析

刘莹^{1,2}, 韩冬³

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

3. 天津红日药业股份有限公司, 天津 301700

摘要: **目的** 对2015年天津中医药大学第二附属医院中药注射剂超说明书用药情况进行调查分析, 为临床合理用药提供参考。**方法** 随机抽取2015年天津中医药大学第二附属医院中药注射剂门诊处方3 526份, 从适应症、给药剂量及频次、溶媒选择、疗程、给药途径等方面进行超说明书用药分析。**结果** 中药注射剂存在一定程度超适应症、超剂量、溶媒选择不当、超疗程及超给药途径用药等超说明书用药的情况。疏血通注射液的超适应症处方数最多, 为154例, 构成比为24.06%。在超给药剂量及频次方面, 醒脑静注射液的发生率最高。注射用灯盏细辛的超溶媒数最多; 在超疗程方面, 注射用血栓通的处方数最多; 注射用丹参多酚酸盐的超给药途径数最多。**结论** 加强处方点评与反馈, 对超说明书用药进行有效干预, 促进中药注射剂的合理使用。

关键词: 中药注射剂; 超说明书; 处方点评

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)05-0937-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.042

Analysis on off-label use of traditional Chinese medicine injection in Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM in 2015

LIU Ying^{1,2}, HAN Dong³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China

3. Tianjin Chasesun Pharmaceutical Co., Ltd, Tianjin 301700, China

Abstract: Objective To investigate the off-label use of traditional Chinese medicine (TCM) injection in Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, and to provide reference for reasonable application of TCM injection. **Methods** Outpatient prescription (3 526 cases) using TCM injection in Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM in 2015 were randomly extracted, and ultra-indication, drug dosage and frequency, the selection of solvent, period of treatment, and administration route of TCM injection were analyzed and evaluated. **Results** There was a certain degree of off-label use of drugs, including ultra-indication, ultra-dosage, improper choice of solvents, ultra-course of medication, and ultra-administration route of TCM injection. There were 154 cases of ultra-indication prescriptions of Shuxuetong Injection, accounting for 24.06%. In ultra-dosage and frequency, the incidence rate of Xingnaojing Injection was the highest. The number of Dengzhan Xixin Injection in ultra-solvent was the most. There was the most prescription of Xueshuantong for injection in ultra-course of medication, and with the most prescription of Tanshinpolyphenolic Salt for injection in ultra-administration route. **Conclusion** Prescription comments and feedback should be strengthened, and off-label use of TCM injection should be given effective intervention, to promote rational use of TCM injection.

Key words: traditional Chinese medicine injection; off-label; prescription comment

中药注射剂是指中药材经提取、纯化后制成的供注入体内的溶液、乳状液及供临用前配制成溶液

的粉末或浓溶液的无菌制剂。与传统中药相比, 其具有药效迅速, 便于昏迷、急症、重症、不能吞咽

收稿日期: 2016-12-29

作者简介: 刘莹, 女, 博士研究生, 主要从事临床药学工作。Tel: 13821786178 E-mail: ly-0214@163.com

或消化系统障碍患者使用的特点,因而在心脑血管疾病、肿瘤化疗及呼吸系统疾病等方面有着广泛的应用。然而中药注射剂由于成分复杂、物质基础研究不明等多种原因使得不良反应时有发生^[1]。

临床用药是根据药品说明书作为指导的,药品说明书由国家药品食品监督管理局批准,经过大量临床实践证明,具有法律效力,是临床医生与药师需要严格执行的用药依据。超说明书用药也称药品未注册用法,是指药品使用的适应症、给药方法或剂量等不在药品监督管理部门批准的药品说明书之内的用法^[2-3]。说明书描述过于简单、不规范等原因也使得超说明书用药现象屡有发生,更加重了中药注射剂不良反应的发生。

天津中医药大学第二附属医院是以中医、中西医结合治疗为特色的综合性三级甲等中医医院,开展药物治疗时多以中西药并用,联合治疗,中药注射剂使用较为广泛,发挥了重要作用,但同时也存在一些不合理用药情况,本文通过调查和分析 2015 年天津中医药大学第二附属医院门急诊中药

注射剂的使用情况,以期了解中药注射剂超说明书用药情况与合理性,为规范中药注射剂的临床使用提供参考。

1 资料与方法

利用院内临床药师工作平台及医院信息系统(HIS),调取 2015 年 1~12 月所有使用了中药注射剂的门急诊处方,筛选出用药例次前 10 位的中药注射剂处方,每个品种抽取 5% 的处方。根据国家食品药品监督管理局批准的最新版药品说明书、《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》^[4],从适应症、给药剂量及频次、溶媒选择、疗程、给药途径等方面进行超说明书用药分析。

2 结果

2.1 超说明书用药

在抽查的 3 526 份处方中,中药注射剂超适应症用药、超给药剂量和频次用药、超溶媒用药、超疗程用药、超给药途径用药的处方分别有 640、176、22、21、16 份,分别占抽样总处方的 18.15%、4.99%、0.62%、0.60%、0.45%。见表 1。

表 1 中药注射剂超说明书用药情况

Table 1 Off-label use of traditional Chinese medicine injection

药品名称	总处方张量/张	不合理用药项目/例				
		超适应症	超给药剂量、频次	超溶媒	超疗程	超给药途径
疏血通注射液	807	154	11	0	0	2
醒脑静注射液	594	51	32	0	0	0
注射用红花黄色素	447	136	0	8	7	2
注射用丹参多酚酸盐	434	82	7	0	3	9
注射用血栓通	347	105	3	0	11	0
痰热清注射液	305	15	0	0	0	3
血必净注射液	181	76	105	5	0	0
参芪扶正注射液	175	5	3	0	0	0
注射用灯盏细辛	127	9	15	9	0	0
肾康注射液	109	7	0	0	0	0
合计	3 526	640	176	22	21	16

2.2 超适应症用药

在中药注射剂超适应症用药的 640 份处方中,疏血通注射液的超适应症处方数最多,为 154 例,构成比为 24.06%,见表 2。

2.3 超给药剂量、频次用药

在中药注射剂超给药剂量、频次用药的 176 份处方中给药剂量不符合药品说明书用药的共有 6 个

品种,其中醒脑静注射液发生率最高,醒脑静注射液说明书规定剂量为静脉滴注 10~20 mL,但临床个别处方醒脑静用量为 30 mL 甚至 40 mL。给药频次不符合说明书用药的有 1 个品种,血必净注射液说明书规定根据不同病情选择 2~3 次/d 给药,但使用血必净注射液的总处方中 41.98% 的处方只进行了 1 次/d 给药。见表 3。

表 2 中药注射剂超适应症用药情况

Table 2 Ultra-indication use of traditional Chinese medicine injection

药品名称	超适应症	处方数/例	构成比/%
疏血通注射液	冠心病、急性冠脉综合征、脑供血不足、眩晕	154	24.06
注射用红花黄色素	脑梗死、偏瘫、外伤	136	21.25
注射用血栓通	糖尿病、糖尿病足	105	16.41
注射用丹参多酚酸盐	脑梗死、偏瘫、外伤	82	12.81
血必净注射液	阑尾炎	76	11.88
醒脑静注射液	癫痫、感染性发热	51	7.97
痰热清注射液	发热待查	15	2.34
注射用灯盏细辛	颈椎病	9	1.41
肾康注射液	糖尿病	7	1.09
参芪扶正注射液	冠心病	5	0.78

表 3 中药注射剂超给药剂量用药情况

Table 3 Ultra-dosage use of traditional Chinese medicine injection

药品名称	处方数/例	构成比/%
醒脑静注射液	32	18.18
注射用灯盏细辛	15	8.52
疏血通注射液	11	6.25
注射用丹参多酚酸盐	7	3.98
注射用血栓通	3	1.70
参芪扶正注射液	3	1.70

2.4 超溶媒用药

中药注射剂超溶媒用药的 22 份处方包括注射用红花黄色素、血必净注射液、注射用灯盏细辛 3 种注射剂。这 3 种中药注射剂说明书均规定必须使用 0.9%氯化钠溶液为溶媒，而在抽查的病例中发现部分处方用 5%葡萄糖注射液为溶媒。见表 4。

表 4 中药注射剂超溶媒用药情况

Table 4 Ultra-solvent use of traditional Chinese medicine injection

药品名称	处方数/例	构成比/%
注射用灯盏细辛	9	40.91
注射用红花黄色素	8	36.36
血必净注射液	5	22.73

2.5 超疗程用药

中药注射剂超疗程用药的 21 份处方包括注射用红花黄色素、注射用丹参多酚酸盐、注射用血栓通 3 种中药注射剂。注射用红花黄色素、注射用丹参多酚酸盐药品说明书规定疗程为 14 d，注射用血栓通说明书规定疗程为 15 d。而在抽查中发现部分患者用药疗程在 20~28 d。见表 5。

表 5 中药注射剂超疗程用药情况

Table 5 Ultra-course use of traditional Chinese medicine injection

药品名称	处方数/例	构成比/%
注射用血栓通	11	52.38
注射用红花黄色素	7	33.33
注射用丹参多酚酸盐	3	14.29

2.6 超给药途径用药

中药注射剂超给药途径用药的 16 份处方包括疏血通注射液、注射用红花黄色素、痰热清注射液、注射用丹参多酚酸盐 4 种中药注射剂。这 4 种中药注射剂药品说明书中仅标明可以静脉滴注，但是临床上个别用于静脉注射。见表 6。

表 6 中药注射剂超给药途径用药

Table 6 Ultra-administration route of traditional Chinese medicine injection

药品名称	处方数/例	构成比/%
注射用丹参多酚酸盐	9	56.25
痰热清注射液	3	18.75
注射用红花黄色素	2	12.50
疏血通注射液	2	12.50

3 讨论

3.1 超适应症用药

在此次调查中发现超适应症用药是中药注射剂超说明书用药的主要问题。用于治疗冠心病稳定性心绞痛的注射用丹参多酚酸盐、注射用红花黄色素等多被用于脑梗、外伤的治疗。用于治疗中风偏瘫、胸痹心痛等病的注射用血栓通在临床中常用于治疗糖尿病及糖尿病足。中药注射剂是中医药理论与现代制剂技术相结合的产物，在一定程度上保留着中药的属性。临床使用需遵循中医药理论指导，将辨证与辨病相结合选用。清热剂痰热清注射液说明书提示用于风温肺热病痰热阻肺证，而临床使用却未

能辨别寒证和热证,往往起到相反作用甚至引起不良反应。此外,医学是需要在无数临床实践中不断探索、不断发展的学科,药物在使用中必然会不断出现新的发现和经验积累。很多临床上已经广为使用并被证实疗效显著的药品因说明书修改滞后而引发超说明书用药。在临床使用时一定要注意对于超说明书用药问题及时查询文献,寻找是否有循证证据支持此种用法,如果没有高质量的文献支持,则需要杜绝不合理的超适应症用药。

3.2 超给药剂量、频次用药

部分中药注射剂药品说明书中,在用法用量中标注“或遵医嘱”。生产企业可能是出于患者个体差异考虑,但是却增加临床用药的不确定性,容易发生超剂量使用现象,为不良反应的发生埋下隐患^[5]。中药注射剂超剂量使用是发生 ADR 的一个高危因素,李悦等^[6]研究发现活血化瘀类注射剂超剂量使用会引起凝血酶原增加和出血。孔翔瑜等^[7]研究表明,收集的 203 例柴胡注射液所致的不良反应或不良事件中超说明书用药 18 例(8.87%),其中超剂量使用 5 例。因此临床必须规范中药注射剂使用剂量,避免不良反应发生。此外,个别中药注射剂给药频次与说明书不符,如血必净注射液说明书要求 2~3 次/d 给药,而门诊开具血必净注射液时多数都是 1 次/d 给药,说明书规定的给药频次是经过药动学等试验证实的,为了获得最佳治疗效果,应该遵循说明书的规定。

3.3 超溶媒用药

中药注射剂应严格按照药品说明书的要求选择溶媒,如溶媒选择不当有可能会降低药物稳定性下降、溶解度降低,溶液出现浑浊、微粒增加等性状的变化,也有可能生成其他物质,导致不良反应的发生而影响疗效^[8]。查阅本院使用的中药注射剂的说明书,其中,在静脉滴注时仅可选择 5%葡萄糖注射液作溶媒的药物有大株红景天注射液、参麦注射液、舒血宁注射液、华蟾素注射液;仅可选择 0.9%氯化钠注射液的药物有灯盏细辛注射液、注射用红花黄色素、血必净注射液、复方苦参注射液。

此外,个别药品说明书表述不明也是超溶媒用药的一个原因,如注射用灯盏花素说明书“用法用量”对溶媒要求为,用生理盐水或 5%或 10%葡萄糖注射液均可,但“药物相互作用”中又指出该药与 pH 值偏低的溶液使用时,可使有效成分析出,故不得与 pH 值低于 4.2 的输液或药物合用。而《中

国药典》(2015 年版)规定葡萄糖注射液 pH 值为 3.2~6.5,因此不应采用葡萄糖注射液作为溶媒。

除了选择溶媒种类错误外,在溶媒用量上也存在一些问题,如对于心衰患者为了减少液体摄入量而减少溶媒用量,但所用溶媒过少容易导致单位体积中不溶性微粒数增加,从而引起不良反应。

3.4 超疗程用药

在本院使用的中药注射剂说明书中,注射用红花黄色素、注射用丹参多酚酸盐、注射用血栓通、注射用益气复脉、苦碟子注射液、肾康注射液等均有疗程要求。其中,注射用血栓通说明书要求“连续给药不得超过 15 d”。肾康注射液疗程 4 周。参芪扶正注射液疗程 21 d。注射用红花黄色素、注射用丹参多酚酸盐、注射用益气复脉、苦碟子注射液疗程 2 周。《中药注射剂临床使用基本原则》指出要严格掌握用法用量及疗程,按照药品说明书推荐疗程使用药品,不能长期连续用药。大部分中药注射剂作用机制和毒理作用并不明确,如连续用药时间过长,就有可能在体内产生蓄积或药物依赖性^[9]。

3.5 超给药途径用药

中药注射剂在药品说明书规定静脉滴注的一定严格按照说明书要求,如果选择静脉推注等往往会由于局部浓度过大而引起不良反应。

中药注射剂的临床不合理使用是其发生不良反应的重要因素,而中药注射剂临床使用中存在的主要问题是超说明书等不合理用药现象。因此必须从源头上杜绝不合理的超说明书用药现象。目前,全球有与药品超说明书使用相关立法的国家仅 7 个^[10],除印度外,美国、德国、日本等 6 个国家均允许超说明书用药。我国还没有对超说明书用药有法律或权威的界定。应尽快建立相关法律法规,同时医院药物管理与药物治疗学委员会应组织院内专家,制订符合本院的超说明书用药管理规定。应加强对中药注射剂临床应用的监管,采取行政管理和药学干预等相结合的措施,加强临床医师对相关中药注射剂知识的学习培训,掌握中药注射剂的适应症及禁忌症。此外,生产厂家要积极开展上市后再评价工作,不断修订和完善中药注射剂说明书内容。超说明书用药属于探索性治疗,有时可以达到目前临床无法满足的治疗需求,但同时也会带来一定的用药风险,在临床使用中应遵循循证证据和相关指南,谨慎使用,保证临床用药安全。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告(2015年)[EB/OL]. (2015-07-13)[2016-07-13]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/158940.html>.
- [2] 广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. 今日药学, 2010, 20(4): 1-3.
- [3] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [4] 卫生部, 国家食品药品监督管理局, 中国中医药管理局. 关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知[S]. 2008, 卫医政发[2008]71号.
- [5] 徐梅. 浅析中药注射剂说明书的规范化问题[J]. 海峡药学, 2014, 26(6): 168-170.
- [6] 李悦, 宋立莹, 刘世坤. 5种活血化瘀中药注射液在脑梗死治疗中的应用调查[J]. 中国药师, 2012, 15(1): 92-94.
- [7] 孔翔瑜, 郝园, 吴泰相, 等. 柴胡注射液不良反应或不良事件的系统评价[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(12): 1124-1132.
- [8] 梁丽梅, 彭洁, 廖广仁, 等. 舒血宁注射液与输液配伍后不溶性微粒的考察[J]. 中药材, 2012, 35(6): 994-996.
- [9] 袁珍娥, 郭清文, 朱淑萍, 等. 病区医嘱中中药注射剂不合理应用分析[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(13): 2980-2981.
- [10] 张伶俐, 李幼平, 曾力楠, 等. 15国超说明书用药政策的循证评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(4): 426-435.